



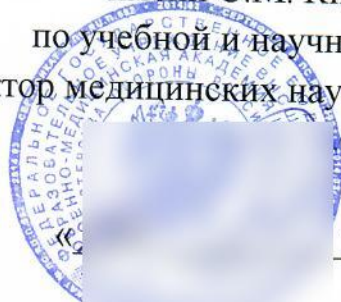
МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(МИНОБОРОНЫ РОССИИ)

ВОЕННО-  
МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ  
г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6,  
194044

«14» 11 2018 г. № 4/10/1091  
На № \_\_\_\_\_

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
имени С.М. Кирова  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор  
Б. Котив



11 2018 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации  
Федотовой Екатерина Юрьевны  
«Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ,  
биомаркеры, продромальная стадия»  
представленной на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
по специальности 14.01.11 – Нервные болезни

#### Актуальность темы диссертации

Первичный паркинсонизм представляет собой значимую медицинскую и социально-экономическую проблему. В последние годы значительно расширился список генов, ассоциированных с развитием первичного паркинсонизма. Все более сложными и технологичными становятся методы ДНК-скрининга, направленные на установление «конечного» молекулярно-генетического диагноза. С появлением нового инструмента ДНК-диагностики – секвенирования нового поколения – стало возможным

исследовать одновременно сотни и тысячи генов, однако диагностический потенциал этого вида ДНК-тестирования при болезни Паркинсона и других формах паркинсонизма требует дальнейшего изучения. Весьма актуальной задачей признается идентификация маркеров патологического процесса при болезни Паркинсона, характера его течения и прогноза, а также риска развития заболевания. Из всех нейровизуализационных методов только ультразвуковое исследование – транскраниальная сонография – является доступным и общепризнанным в инструментальной диагностике паркинсонизма. К числу маркеров болезни Паркинсона также относят гипосмию, определяемую специальными количественными методами, перспективными также являются объективные оценки цветовосприятия, толщины сетчатки, глазодвигательных параметров. Практически все биомаркеры болезни Паркинсона рассматриваются на предмет их использования в диагностике ранних и премоторных стадий заболеваний. Считается, что нейродегенеративный процесс при болезни Паркинсона начинается за несколько лет и даже десятилетий до начала моторных проявлений, лежащих в основе постановки диагноза. В связи с этим значительный интерес в последние годы вызывает разработка подходов к ранней диагностике «скрытой» продромальной фазы заболевания, которая является наиболее перспективной с точки зрения возможностей реализации нейропротективных стратегий и превентивной терапии у пациентов с болезнью Паркинсона. В мире инициировано несколько исследований по поиску оптимальной комбинации биомаркеров продромальной стадии – как на выборках общей популяции, так и на «обогащенных» выборках, состоящих из лиц с уже выявленным фактором риска/продромальным маркером заболевания. Создание и совершенствование алгоритмов диагностики болезни Паркинсона на продромальной стадии признается сегодня одним из наиболее актуальных вызовов, стоящих перед неврологией, что делает настоящее диссертационное исследование чрезвычайно актуальным.

### **Цель и задачи исследования**

Целью диссертационной работы являлись клинико-генетический анализ первичного и атипичного паркинсонизма с применением наиболее современных технологий ДНК-скрининга, разработка инструментальных биомаркеров первичного паркинсонизма и создание на этой основе алгоритма популяционного скрининга и последующего наблюдения за лицами с высоким риском развития заболевания.

Сформулированные автором задачи полностью соответствуют поставленной цели научного исследования. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации отражают решение указанных задач.

### **Объем и содержание работы**

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав, отражающих результаты собственных исследований с обсуждением полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы (26 отечественных и 366 зарубежных источников), приложений. Работа содержит 37 таблиц и 62 рисунка. Приведен список собственных работ автора, подготовленных по теме диссертации. Работа написана хорошим литературным языком, хорошо иллюстрирована. Оформление диссертации полностью соответствует требованиям, установленным Министерством образования и науки Российской Федерации.

### **Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация Федотовой Екатерины Юрьевны является фрагментами плана научно-исследовательской работы 5-го неврологического отделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии». Решение поставленных в диссертационной

работе задач будет способствовать совершенствованию работы неврологических клиник.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

В российской популяции впервые оценен спектр мутаций в большом числе генов моногенных форм болезни Паркинсона, при этом установлено, что общая частота генетических случаев заболевания составляет до 19,4%. Установлены наиболее часто встречающиеся мутации при БП в российской популяции, первоочередное исследование которых должно служить основой для проведения ДНК-диагностики. Определены ассоциативные связи болезни Паркинсона с микросателлитными повторами в генах SNCA, ATXN2, FMR1, для некоторых из ассоциированных полиморфизмов выделены характерные клинические паттерны. Изучен широкий спектр генов при синдромах атипичного паркинсонизма. Разработанная диагностическая панель для секвенирования нового поколения, включающая 300 генов, может использоваться для определения молекулярного диагноза наиболее сложных случаев паркинсонизма, особенно ранних и семейных форм, а также при комплексных и «смежных» фенотипах заболевания.

Подробно исследован характер нарушения цветовосприятия при болезни Паркинсона с помощью цветовых зрительных вызванных потенциалов при различных контрастных паттернах. Обоснована возможность использования цветовых зрительных вызванных потенциалов с целью диагностики зрительной дисфункции при болезни Паркинсона, особенно до лечения противопаркинсоническими препаратами. Изучена связь нарушения цветовосприятия с рядом клинических характеристик. Уточнены структурные изменения сетчатки при болезни Паркинсона и их диагностическая значимость при данном заболевании. Подтверждена стабильность площади гиперэхогенности черной субстанции на этапе моторных нарушений болезни Паркинсона. При ранжировании методов высокая диагностическая информативности подтверждена для транскраниальной сонографии и ольфактометрии.

Изучены встречаемость и взаимосвязь продромальных маркеров у здоровых лиц в отобранной группе с факторами риска болезни Паркинсона – гиперэхогенностью черной субстанции и/или паркинсоническими мутациями. В группе риска у лиц с предположительно продромальной стадией БП установлена большая частота встречаемости гипосмии, выявлена связь депрессии с легкой паркинсонической симптоматикой и с расстройством поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз, показана связь патологического истончения сетчатки с удлиненной латентностью Р100 на зелено-черный цветовой паттерн. Показано накопление продромальных маркеров с возрастом, в том числе при динамическом наблюдении группы риска. Таким образом, показана принципиальная возможность выявления лиц с высоким риском БП, имеющих большее количество продромальных маркеров, среди клинически здоровых индивидуумов с гиперэхогенностью черной субстанции и носительством паркинсонических мутаций.

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора определен непосредственным участием во всех этапах исследования. Федотовой Е.Ю. произведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изученной проблеме, по итогам которой подготовлен литературный обзор. Проведен отбор пациентов в исследуемые группы. Выполнен ряд исследований. В частности, подробный клинико-неврологический осмотр, оценка по клиническим шкалам. Федотова Е.Ю. активно принимала участие в проведении молекулярно-генетических, нейрофизиологических, нейровизуализационных исследований. Автором была сформирована база данных, произведена статистическая обработка и анализ полученных результатов.

#### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и заключений диссертационной работы Федотовой Е.Ю. не вызывает сомнений, учитывая адекватный методический уровень проведенного исследования, применение современных статистических программ для

обработки данных. Диссертационная работа построена по традиционной схеме, главы расположены в логической последовательности. Результаты исследования подробно изложены в соответствующих главах и обобщены в логично сформулированных и обоснованных выводах. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, аргументировано и убедительно доказаны, соотнесены с имеющимися современными научными положениями по изучаемой проблеме.

### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 77 научных работ, в том числе 1 монография, 1 методическое руководство, 47 статей в журналах и сборниках, включая 5 статей в международных зарубежных журналах и 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для размещения научных публикаций. Получены 3 патента.

### **Замечания**

Принципиальных замечаний к содержанию работы и ее оформлению нет. Незначительные неточности и стилистические погрешности не снижают общей ценности работы. В ходе анализа диссертации возникли вопросы, которые не снижают практического значения, а имеют дискуссионный характер:

1. Выполнялось ли в ходе работы сравнение данных, полученных при использовании транскраниальной сонографии черной субстанции, с результатами использования импульсной последовательности, взвешенной по неоднородности магнитного поля при МРТ? Какими были сходства или различия? Можете ли Вы привести в качестве примера другие подобные исследования?
2. Проводилась ли консультация врача-психиатра пациентам с депрессией, диагностированной по шкале Бэка, с целью ее подтверждения?

3. Каким образом осуществлялась дифференциальная диагностика легких проявлений паркинсонизма у пациентов с депрессией от псевдопаркинсонического синдрома?

### **Рекомендации по дальнейшему использованию полученных в работе результатов и выводов**

Результаты и выводы диссертационной работы Федотовой Е.Ю. могут использоваться в работе неврологических стационаров при уточнении молекулярно-генетического диагноза первичного паркинсонизма, для определения зрительных нарушений при болезни Паркинсона, поиска лиц на продромальной стадии заболевания, факторов риска и продромальных маркеров.

Кроме того, результаты работы Федотовой Е.Ю. могут использоваться для дальнейших научных исследований в научно-исследовательских коллективах по актуальной проблеме современной неврологии, в учебном процессе для студентов и врачей-неврологов.

### **Заключение**

Диссертация Федотовой Е.Ю. «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная под руководством члена-корреспондента РАН доктора медицинских наук профессора С.Н. Иллариошкина, является научно-квалификационной работой, содержащей новое решение актуальной медицинской проблемы – определение молекулярно-генетических основ, значимых биомаркеров первичного паркинсонизма и диагностика болезни Паркинсона на продромальной стадии, что имеет существенное теоретическое и практическое значение для неврологии.

По методическому уровню, научной новизне, практической значимости и актуальности полученных результатов диссертация Федотовой Е.Ю. «Первичный паркинсонизм: молекулярно-генетический анализ, биомаркеры, продромальная стадия» полностью соответствует требованиям пункта 9

«Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, (с редакцией Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), предъявляемых к диссертационным работам на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, протокол № 9 от «23» октября 2018 года.

Начальник кафедры нервных болезней  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова  
доктор медицинских наук профессор  
Литвиненко Игорь Вячеславович

На обработку персональных данных согласен.

Литвиненко Игорь Вячеславович

Подпись доктора медицинских наук профессора Литвиненко Игоря Вячеславовича заверяю.

Начальник отдела кадров  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова



Д.Е.Гусев

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Тел.: 8 (812) 329-71-00. Сайт: <https://www.vmeda.org/>

E-mail [vmeda-nio@mil.ru](mailto:vmeda-nio@mil.ru)